

**УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ОНКОЛОГІЇ ТА ПРОМЕНЕВИХ МЕТОДІВ ДІАГНОСТИКИ,
АНЕСТЕЗІОЛОГІЇ, ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ТА МЕДИЦИНИ НЕВІДКЛАДНИХ
СТАНІВ**

**РАК ЛЕГЕНЬ:
ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ**

(методичні рекомендації)

Ужгород – 2008

ЗМІСТ

1. Епідеміологія раку легень	4
2. Класифікація раку легень:	5
a. Клініко-анатомічна класифікація раку легень	5
b. Гістологічна класифікація раку легень	5
c. Міжнародна класифікація раку легень по системі TNM ...	6
d. Міжнародна класифікація стадій раку легені	8
3. Клініка раку легень	9
4. Діагностика раку легень:	13
a. Методи первинної діагностики раку легені	15
b. Методи уточнюючої діагностики раку легені	21
5. Лікування раку легень	26

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Ще 100 років назад рак легені (РЛ) рахувався дуже рідкісним захворюванням. Так, до 1898 року у медичній літературі було всього 140 випадків РЛ. В одній із найбільших клінік Європи – Шаріті – кожний новий пацієнт з РЛ детально розглядався на загальногоспітальній лікаській конференції. Широке поширення куріння на початку ХХ століття привело до того, що РЛ зайняв позицію найбільш частого онкологічного захворювання: щорічно новоутворення легені діагностується приблизно у 1,2 мільйона людей, причому більше 1 мільйону жителів планети помирають від РЛ. У структурі онкологічної захворюваності на РЛ припадає 12,8%. Показники 5-річної виживаємості при РЛ виглядають досить погано: навіть у країнах із найвищим стандартом охорони здоров'я вони складають усього 15%, а при середньому розвитку медицини ця цифра ледь сягає 5-7%. У різних географічних регіонах серед чоловіків щорічно реєструється 5,3 до 99,7 нових випадків РЛ на 100000 чоловік у рік, захворюваність жінок у 6-10 разів нижча. В Україні щорічно від РЛ помирає ХОХОХОХОХ чоловік, що складає ХОХОХОХ % всіх померлих від злоякісних утворень.

В етіології раку легень певну роль відіграють хімічні сполуки, пов'язані з індустріальними процесами та неблагоприємними етіологічними умовами. Однак, недивлячись на великий перелік канцерогенних впливів, що діють на перетворення нормальних клітин епітелію легені у злоякісні, їх вклад у розвиток пухлин легені не перевищує 10-20%.

КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Термін «рак легені» поєднує різні за морфогенезом, клінічним проявом, прогнозам й результатам лікування злоякісні епітеліальні пухлини. У цей час загальноприйнято підрозділяти різноманітні види раку легені по трьох основних класифікаціях: клініко-анатомічна, патоморфологічна і стадіям захворювання (I-IV).

Клініко-анатомічна класифікація раку легені

Центральний рак легені

- Ендобронхіальний
- Перибронхіальний вузловий
- Розгалужений

Периферичний рак легені

- Вузловий
- Пневмонієподібний (бронхіолоальвеолярний)
- Рак верхівки легені (синдром Панкоста)

Гістологічна класифікація всесвітньої організації охорони здоров'я (1981 р.)

Дисплазія/карцинома in situ

Плоскоклітинний рак (30%)

МРЛ (18,2%):

- Вівсяноклітинний рак
- Проміжно-клітинний рак
- Комбінований вівсяноклітинний рак

Аденокарцинома (30,7%):

- Ацинарна аденокарцинома
- Папілярна аденокарцинома
- Бронхіолоальвеолярний рак
- Солідний рак з утворенням муцину

Крупноклітинний рак (9,4%):

- Гігантськоклітинний рак (0,3%)
- Світлоклітинний рак

Залозисто-плоскоклітинний рак (1,5%)

Карциноїдні пухлини (1,0%)

Рак бронхіальних залоз:

- Мукоепідермоїдний рак (0,05%)
- Аденокістозний рак (0,04%)
- Інші

Міжнародна класифікація раку легені по системі TNM (1986 р.)

Первинна пухлина (T):

T_x – первинна пухлина не може бути оцінена або на присутність первинної пухлини вказують злоякісні клітки в мокротинні або бронхіальних змивах, але вона не візуалізована комп'ютерними методами або бронхоскопією

T₀ – немає свідчень первинної пухлини

T_{is} – карцинома in situ

T₁ – пухлина 3 см або менше в максимальному вимірі, оточена легеневою або вісцеральною плеврою без бронхоскопічного свідчення проникнення ближче дольового бронха (тобто не в головний бронх)*

T₂ – пухлина більше 3 см у максимальному вимірі. Втягує головний бронх, відстань від біфуркації трахеї 2 см або більше. Проникає у вісцеральну плевру. Викликає ателектаз або пневмоніт усього легені

T₃ – пухлина будь-якого розміру, що проникає безпосередньо в який-небудь із органів: грудну стінку (включаючи надключичні пухлини), діафрагму, медіастінальну плевру або перикард. Пухлина в головному бронху на відстані менш 2 см від біфуркації трахеї, але не поширюється на трахею

T₄ – пухлина будь-якого розміру, що проникає безпосередньо в який-небудь із органів середостіння: серце, великі судини, трахею, стравохід, тіло

хребця, біфуркацію трахеї; або пухлина зі злоякісним плевральним випотом** або випотом у перикард. Сателітний вузол (вузли) у долі, що містить первинну пухлину

Лімфатичний вузол (N):

N_x – регіональні лімфатичні вузли не можуть бути оцінені

N0 – немає метастазів у локальних лімфатичних вузлах

N1 – метастази в іпсилатеральних перибронхіальних і/або іпсилатеральних лімфатичних вузлах кореня легені, включаючи безпосереднє поширення пухлини на ці вузли

N2 – метастази в іпсилатеральних медіастінальних і/або біфуркаційних лімфатичних вузлах

N3 – метастази в контрлатеральних медіастінальних, кореневих, іпсилатеральних або контрлатеральних драбинно-м'язевих або надключичних лімфатичних вузлах

Віддалені метастази (M):

M_x – присутність віддаленого метастазу не може бути встановлена

M0 – віддалені метастази відсутні

M1 – віддалений метастаз***

* поверхнева пухлина, що рідко зустрічається, будь-якого розміру з інвазивним компонентом, обмеженим бронхіальною стінкою, що може поширюватися проксимальніше головних бронхів – також класифікується як T1.

** Більша частина плевральних випотів обумовлена канцероматозом плеври. Однак існують хворі, у яких численні цитологічні дослідження плевральної рідини не виявляють пухлинних клітин. Плевральна рідина в цьому випадку не кров'яниста й не є ексудатом. Коли ці ознаки й клінічна картина вказують, що випіт не пов'язаний з пухлиною, такий повинен бути виключений як елемент стадіювання й пацієнт повинен бути віднесений до T1, T2 або T3. По цьому ж правилу класифікується випіт у перикард.

*** Пухлинні вузли в іпсілатеральній легені, але не долі з первинною пухлиною, класифікуються як M1.

Міжнародна класифікація стадій раку легені (1997 р.)

Стадія 0	Tis
Стадія IA0	T1,N0,M0
Стадія IB	T2,N0,M0
Стадія IIA	T1,N1,M0
Стадія IIB	T2,N1,M0 T3,N0,M0
Стадія IIIA	T1-3,N2,M0 T3,N1,M0
Стадія IIIB*	T4, будь-яке N, M0
Стадія IV	Будь-яке T, будь-яке N, M1

* У зв'язку з можливою різною хірургічною тактикою виділяють 4 підгрупи стадії IIIB:

1) стадія IIIB, N3;

2) стадія IIIB, T4 :

T4₁ проростання трахеї, каріни, верхньої порожнистої вени, лівого передсердя (потенційно резектабельні ураження);

T4₂ проростання хребця, стравоходу, злоякісний плевральний випіт (хірургія не показана);

3) стадія IIIB, T4+N3;

4) стадія IIIB, T4 плевральний випіт.

Основними гістологічними типами раку легенів є аденокарцинома, плоскоклітинний, крупноклітинний і дрібноклітинний рак легені. Останній виділяється в окрему групу внаслідок ряду біологічних особливостей перебігу й

інших підходів до лікувальної тактики. Інші типи раку поєднуються в групу із загальною назвою «недрібноклітинний рак легені» (НДРЛ).

КЛІНІКА РАКУ ЛЕГЕНЬ

Своєчасна діагностика раку легені на стадії, коли можливо радикальне лікування, представляє певні труднощі у зв'язку з убогістю клінічних проявів і об'єктивних даних. Численні симптоми, обумовлені прогресуванням пухлини, як правило, свідчать про наявність розповсюдженого процесу. Клінічні прояви при раку легені залежать від трьох основних факторів :

- 1) клініко-анатомічної форми захворювання (поширення первинної пухлини в межах грудної клітки, розмірів і локалізації пухлини);
- 2) наявності й локалізації віддалених метастазів;
- 3) системних порушень, викликаних паранеопластичними синдромами.

Симптоми, викликані внутріторакальним поширенням пухлини

Центральний рак легені:

- кашель,
- кровохаркання,
- підвищення температури тіла й задуха (гіповентиляція або ателектаз),
- лихоманка й продуктивний кашель (параканкротний пневмоніт).

Периферичний рак легені:

- біль у грудях,
- кашель,
- задуха,
- клініка абсцесу легені (при розпаді пухлини).

Найбільш частим симптомом при раку легенів є кашель. Обструкція пухлиною дихальних шляхів може приводити до параканкрозної пневмонії. Кровохаркання рідко буває рясним, найчастіше в мокротинні спостерігаються тільки прожилки крові протягом декількох днів підряд. Задуха з'являється на ранніх стадіях і звичайно обумовлена збільшенням кількості мокротиння й кашлю. Якщо пухлина обтурує головний бронх, то вона може викликати задуху й стридор. Біль, типова для плевриту, виникає в результаті попадання інфекції або прямого поширення пухлини на поверхню плеври. Залучення в процес ребер і хребта може викликати безперервні локалізовані болі. Охриплість голосу з'являється при обмеженні лівого поворотного нерва. Синдром верхньої порожнистої вени розвивається через проростання пухлиною стінки судини й тромбозу або здавлення ззовні збільшеними паратрахеальними лімфатичними вузлами.

Дисфагія частіше викликається компресією стравоходу при метастатичному збільшенні медіастінальних лімфатичних вузлів і рідше - при безпосередньому проростанні пухлини. Метастази в область серця рідкі й зустрічаються на пізніх стадіях, оскільки перикард є ефективним природним бар'єром. Однак канцероматозний перикардит нерідкий, і в деяких випадках випіт може викликати класичні симптоми тампонади. Біль у плечі, що часто віддає вниз по руці, може бути викликана пухлиною у верхівці легені або верхній легеневої борозні (пухлина Pancoast'a).

Залучення останнього шийного й I грудного сегментів симпатичного стовбура проявляється синдромом Horner'a.

Симптоми, обумовлені позаторакальним поширенням пухлини

Біля третини пацієнтів НДРЛ уже під час клінічного виявлення пухлини мають симптоми віддалених метастазів. Поразка печінки спостерігається нерідко, але функціональні порушення з'являються лише при розвитку великих і численних метастазів.

Метастази у наднирники й парааортальні лімфатичні вузли часто бувають безсимптомними. Надключичні й передні шийні лімфатичні вузли уражуються в 15-30%, ураження кісток реєструються в 20% хворих. Внутрічерепні метастази розвиваються в 10% пацієнтів.

Паранеопластичні синдроми

Різні паранеопластичні синдроми мають місце в 10-20% хворих НДРЛ. Їхня поява пов'язане з тим, що пухлинні клітини здатні виробляти різні біологічно активні речовини - гормони, антигени, здатні викликати відповідні гормональні або аутоімунні реакції в різних органах і тканинах.

Паранеопластичні синдроми, пов'язані з раком легенів

Системні:

Анорексія, кахексія, втрата маси тіла

Лихоманка

Ортостатична гіпотонія

Небактеріальний ендокардит

Дерматоміозит/поліміозит

Системний червоний вовчок

Шкірні:

Гіпертрихоз

Акрокератоз

Дерматоміозит

Акантоз

Гіпертрофічна легенева остеоартропатія

Герпетиформний кератит

Васкуліт

Гематологічні:

Анемія/поліцитемія

Гіперкоагуляція

Тромбоцитопенічна пурпура

Диспротеїнемія (включаючи амілоїдоз)

Лейкоцитоз/лейкемоїдна реакція

Еозинофіліоз

Неврологічні:

Периферична нейропатія

Міастенічний синдром Ламперта-Ітона

Некротична мієлопатія

Церебральна енцефалопатія

Втрата зору

Вісцеральна нейропатія

Ендокринні або метаболіческие

Синдром Кушинга

Гіперкальціємія

Гіпонатріємія

Гіперглицемія

Гіпертензія

Акромегалія

Гіпертиреозидизм

Гіперкальцитоніємія

Гінекомастія

Галакторея

Карциноїдний синдром

Гіпогліцемія
Гіпофосфатемія
Молочно-кислий ацидоз
Гіпоурикемія
Гіперамілаземія

Ниркові:

Гломерулопатії
Тубулоінтерстиціальні порушення

У деяких хворих подібна симптоматика може з'являтися навіть на ранніх стадіях пухлинного процесу, до появи локальних ознак ураження легень. Це необхідно враховувати при обстеженні хворих.

ДІАГНОСТИКА РАКУ ЛЕГЕНЬ

Діагностика раку легені, як і більшості онкологічних захворювань, складається із двох наступних етапів :

1. Первинна діагностика із установленням клініко-анатомічної форми, гістологічної структури пухлини й ступеню диференціювання пухлинних кліток.

2. Уточнююча діагностика, спрямована на:

а) визначення ступеню поширення пухлини (стадіювання по системі TNM),

б) оцінка загального стану пацієнта (функція зовнішнього дихання й серцево-судинної системи, рівні ЛДГ, альбумін та ін. лабораторні дані).

Методи первинної діагностики (рекомендовані для всіх пацієнтів)

1. Повне клінічне обстеження :

- фізикальний огляд, аналіз крові (включаючи електроліти, кальцій, альбумін, лужну фосфатазу, АСТ, АЛТ, білірубін, креатинін).

2. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки.

3. Бронхологічне дослідження.

4. Трансторакальна пункція пухлини (у випадку периферичного раку).

5. Патоморфологічне підтвердження злоякісності.

Уточнюючі методи діагностики (рекомендовані для пацієнтів, яким необхідно хірургічне або променеве лікування):

1. Комп'ютерна томографія грудної клітки й наднирників.

2. Ультразвукове дослідження органів черевної порожнини й грудної клітки.

3. Сканування кісток скелету.

4. Рентгенографія кісток скелету.

5. КТ або МРТ головного мозку.

6. Функціональне дослідження легенів і серця.

7. Медіастіноскопія, медіастіномія, торакоскопія, торакотомія.

Обстеження хворого з підозрою на рак легені необхідно починати із з'ясування скарг, анамнестичних даних, загального огляду пацієнта, пальпації й перкусії.

Анамнез

Групу ризику захворювання раком легені становлять:

- запеклі курці старше 40 років,
- особи з хронічними обструктивними захворюваннями легенів,
- особи, що мали попередні онкологічні захворювання верхніх дихальних шляхів і легенів,
- особи, що мають у сімейному анамнезі онкологічну патологію,

- особи, що піддавалися канцерогенним впливам на респіраторні органи, особливо азбестом і радоном.

Варто враховувати, що у хворих, що перебувають у групі ризику, зміна характеру кашлю, поява інших симптомів, виявлення «затяжного бронхіту», «пневмонії» повинне бути приводом для невідкладного рентгенологічного й бронхологічного обстеження.

Методи первинної діагностики раку легені

Огляд і клінічне обстеження

Перкусія й аускультация грудної клітки навіть при центральній пухлині, що супроводжується ателектазом сегмента, або й долі, найчастіше не приводить до виявлення патології. Як правило, тільки розвиток ателектазу всієї легені, поява плеврального випоту або збільшених надключичних лімфатичних вузлів дозволяють на підставі огляду хворого встановити діагноз. На жаль, це свідчить уже про розповсюджений процес і допомагає лише уникнути інших більш складних методів обстеження.

Рентгенологічне обстеження

Більшість первинних діагнозів раку легені встановлюється при рентгенографічних обстеженнях грудної клітки. Однак, існує небагато клінічних ситуацій, при яких тільки рентгенологічного дослідження досить для остаточного встановлення поширення пухлини, наприклад, коли виявляється очевидне метастатичне ураження кісток або коли присутні великі контрлатеральні кореневі або медіастінальні лімфатичні вузли. Як правило, одного цього методу буває недостатньо. Численні дослідження показали, що рентгенографія грудної клітки мало чутлива для виявлення метастазів у медіастінальних лімфатичних вузлах, визначення проростання пухлини в грудну стінку або органи середостіння.

Бронхологічне обстеження

Проведення бронхофіброскопії (БФС) рекомендовано всім хворим як для виявлення центральних, так і периферичних уражень легенів.

З погляду принципів діагностики, БФС відіграє подвійну роль в обстеженні хворих з підозрою на рак легені: морфологічна верифікація діагнозу й визначення місцевого поширення пухлини.

При центральному раку легені діагностична ефективність БФС у результаті бронхіальних щипцьових і щіткових біопсій становить близько 70%, причому вона збільшується, якщо ураження визначається візуально. Поєднання бронхіальної біопсії й браш-біопсії є взаємодоповнюючим, додавання бронхіального змиву не приводить до поліпшення діагностики. Три або чотири біопсії звичайно дозволяють одержати морфологічну верифікацію діагнозу. Імовірність сумнівно-позитивних результатів за даними бронхіальних біопсій і браш-біопсій вкрай низька.

Важливим елементом бронхологічного обстеження є застосування трансbronхіальної пункційної біопсії (ТБПБ) медіастінальних лімфатичних вузлів. Ця методика дозволяє оцінити поширеність захворювання й у ряді випадків уникнути непотрібного хірургічного втручання. Загальна чутливість визначення ураження медіастінальних лімфатичних вузлів за допомогою ТБПБ становить 50% при специфічності 96%. Оскільки чим більше лімфатичний вузол, тим більше ймовірність позитивного результату, з метою забезпечення оптимального вибору точки пункції попередньо повинна проводитися комп'ютерна томографія грудної клітки (КТ). ТБПБ варто виконувати до забору інших проб, і пункційна голка не повинна проходити через область із явною ендобронхіальною пухлиною. Основними ускладненнями, пов'язаними із ТБПБ, є пневмоторакс і кровотеча, що буває вкрай рідко навіть у тих випадках, коли випадково виконується пункція й аспірація з легеневих або системних судин.

При периферичному раку легені діагностична ефективність застосування змивів, трансbronхіальних біопсій, з двохпроекційною рентгеноскопією нижче, коливається в межах 40-80%. Коливання обумовлені розмірами пухлини. При ураженнях діаметром менше 2 см діагноз підтверджується в 30 % випадків, тоді як при пухлинах більше 2 см - в 60-70%, а більше 4 см - приблизно в 80% випадків.

Відсоток ускладнень у результаті застосування БФС для діагностики раку легені вкрай низький (менше 2%) і включає пневмоторакс і значні крововиливи (більше 50 мл). Слабкі кровотечі зустрічаються часто й звичайно не дають наслідків.

Трансторакальна пункція

Трансторакальна пункція, виконувана під контролем КТ або рентгеноскопії, є методом вибору для діагностики периферичного раку легені, особливо розміром менше 3 см. Діагностична ефективність її становить 80-95%. Разом з тим, негативна відповідь ТТП не виключає діагнозу раку, тому що в 20 - 30% таких пацієнтів згодом установлюється злоякісний характер ураження. Тільки гістологічний доказ доброякісного діагнозу може виключити злоякісний характер захворювання, однак, це буває рідко. Саме тому багато пацієнтів піддаються хірургічному лікуванню, минаючи ТТП або бронхоскопію.

Пацієнти з негативною відповіддю ТТП, що не піддавалися хірургічному видаленню підозрілого утворення внаслідок серйозних протипоказань, повинні спостерігатися, принаймні, протягом 2 років. Непрямими ознаками доброякісної природи ураження є визначення на КТ або МРТ кальцинації або жирового включення всередині вузла, незмінність розмірів (що звичайно проявляється відсутністю росту за більш ніж 2-річний період) і/або дуже низька ймовірність злоякісного захворювання через вік пацієнта (як правило, менше 35 років) і невідлягання тютюновому диму й іншим легенеvim канцерогенам.

Іншими показаннями для проведення ТТП є діагностика пухлин середостіння, визначення стадії захворювання в пацієнтів з підозрою на локальне поширення раку в корінь легені, середостіння, грудну стінку або плевру.

Найбільш частим ускладненням, що зустрічається після ТТП є пневмоторакс, що виникає в 25-30% пацієнтів, при цьому в 5-10% випадків потрібне дренування плевральної порожнини. Іншими ускладненнями можуть бути внутрілегеневі гематоми й рідше - важкі крововиливи, повітряна емболія й дисемінація пухлини по шляху голки. Описано рідкі випадки летальних ускладнень.

Оцінка плеврального випоту при недрібноклітинному раку легенів

Близько 1/3 пацієнтів, що страждають НДРЛ, має в момент діагностики плевральний випіт. Наявність плеврального випоту у хворого раком легенів найчастіше свідчить про плевральні метастази, однак, в 30-40% випадків ексудат може бути також внаслідок парапневмонічного процесу й інших захворювань. Тому доказ злоякісності необхідний, тому що від цього може залежати тактика лікування.

Первинним методом оцінки плеврального вмісту є торакоцентез із цитологічним дослідженням 50-100 мл рідини, що дозволяє поставити діагноз приблизно в 65% пацієнтів з випотом злоякісної природи. Закрита пункційна біопсія плеври має більш низьку діагностичну цінність. Оскільки повторне цитологічне дослідження плевральної рідини збільшує ймовірність виявлення пухлинних клітин, доцільно у випадку первинного негативного висновку повторити процедуру. Якщо після торакоцентезу не отримано підтвердження злоякісної природи ураження, але клінічні підозри зберігаються, то на наступному етапі доцільною представляється торакоскопія.

Діафрагмальна, вісцеральна й медіастінальна плевра легко доступна для огляду й прицільної біопсії. Додатковою перевагою торакоскопії є можливість

визначити ступінь ураження внутрігрудних лімфатичних вузлів або проростання інших медіастінальних органів і структур, які могли б перешкодити успішній резекції й лікуванню. Якщо інших перешкод для хірургічної резекції немає, то торакоскопія повинна проводитися першим етапом запланованої хірургічної операції. Виявлення метастатичного ураження плеври дозволить уникнути непотрібного оперативного втручання.

Лабораторні методи діагностики

Всім пацієнтам варто виконувати повний клінічний і біохімічний аналізи крові, які містять у собі визначення електролітів, лужної фосфатази, альбуміну, трансаміназ, загального білірубіна й креатиніну.

На жаль, жоден з пухлинних маркерів, що досліджувалися, не показав достатньої чутливості й специфічності для того, щоб дати можливість надійного виявлення прихованого захворювання або контролю ефективності лікування. Із цієї причини рутинні виміри онкомаркерів при скринингу, визначенні стадії або оцінці розвитку захворювання в теперішній час не рекомендовані.

Морфологічний діагноз

Одним з найбільш важливих моментів при встановленні діагнозу рака легені є тісний контакт між патологом і клініцистом, особливо якщо випадок неординарний або якщо морфологічний діагноз не відповідає клінічній картині. Вірогідність діагнозу може залежати від кількості і якості життєздатних клітин у пробі. Деякі бронхоскопічні біопсії ушкоджуються артефактами, що значно утрудняє морфологічний діагноз.

Останній може бути поставлений на підставі цитологічних проб або хірургічних біопсій. Існує шість типів цитологічних проб, які можуть бути використані для встановлення діагнозу:

- мокротиння,
- бронхіальні змиви,

- бронхіальні браш-біопсії,
- трансбронхіальні пункційні аспіраційні біопсії,
- бронхоальвеолярний лаваж,
- трансторакальна тонкоголова аспіраційна біопсія.

Цитологічне дослідження мокротиння є однією із самих доступних процедур. Можливість точного встановлення діагнозу підвищується при використанні довільно відкашляних зразків і дослідженні багатьох (принаймні, трьох), а не одиничних проб.

Гістологічні біопсійні проби можуть бути отримані за допомогою ендобронхіальної, трансбронхіальної, трансторакальної біопсії або відкритих процедур, таких як інцізійна клиноподібна біопсія, торакоскопічна біопсія, лобектомія або пневмонектомія.

Установлення підтипу НДРЛ по даним бронхоскопічних біопсійних проб може бути дуже важким завданням. Приблизно 40 % отриманих хірургічно проб відрізняються по клітинному типу від відповідних бронхоскопічних. Якщо морфологічні критерії не дозволяють класифікувати клітини як плоскоклітинні або як аденокарциному, варто ставити загальний діагноз як «рак легені, недрібноклітинний тип».

Прихований рак легені

Пацієнтам з відсутністю відхилень від норми на рентгенограмі грудної клітки, але в яких знайдені ракові клітини при цитологічному аналізі мокротиння, показаний огляд отоларингологом і ретельна БФС. Якщо ознаки пухлини виявлені, робиться пряма щипцова біопсія й браш-біопсія. При відсутності патологічних змін у результаті ендоскопічного дослідження й КТ грудної клітки проводиться БФС під загальним наркозом з одночасним відбором щіткових проб всіх субсегментов. При одержанні позитивного результату цитологічного аналізу процедура повинна бути повторена в залученому сегменті

або долі. Якщо результати позитивні при двох наступних процедурах, то рекомендується хірургічне втручання.

Методи уточнюючої діагностики раку легені

Внутріторакальне визначення стадії

Комп'ютерна томографія (КТ) грудної клітки є загальноприйнятим стандартом для визначення стадії раку легені. При виконанні дослідження рекомендується дотримувати наступних умов:

- 1) використання устаткування для КТ третього або четвертого покоління із часом сканування шару 2 с або менше;
- 2) максимальна товщина шару й міжшаровий інтервал повинні бути 10 мм;
- 3) область сканування повинна бути від верхівок легенів до наднирників;
- 4) поле зору повинне включати грудну стінку;
- 5) видрукувані на папері копії повинні мати відповідні вікна легенів і середостіння.

Введення внутрішньовенного контрасту не обов'язково й рекомендується лише при центральній пухлині з можливим поширенням на органи середостіння й у випадках, коли важко відрізнити медіастінальні судини від збільшених лімфатичних вузлів.

Оцінка первинної пухлини (T-фактора).

Діагностична цінність КТ при виявленні ураження пухлиною парієтальної плеври й грудної стінки (T3) не висока й обмежена 62%. Тільки виявлення пухлинної маси або виразна реберна деструкція свідчать про ураження грудної стінки. Чутливість КТ до ушкодження життєво важливих медіастінальних структур також низька; по опублікованим даним, вона становить 60-75%. Адекватна оцінка медіастінального проникнення вимагає контрастно-

поширеного зображення, що переважно проводять тонкими зрізами (5 мм і менше). У зв'язку із цим операбельність центральних пухлин, які проростають в органі середостіння, часто може бути визначена лише в процесі хірургічного втручання.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) рекомендована для оцінки ступеня поширення пухлин верхньої легеневої борозни. Можливість багатоплощинного зображення дозволяє точно оцінити залучення в подібні пухлини плечового сплетіння, спинномозкового каналу, грудної стінки й підключичної артерії.

Визначення метастазів у лімфатичних вузлах середостіння (N-фактор).

КТ - найбільш інформативний метод визначення метастазів у внутрігрудних лімфатичних вузлах (чутливість – 79% і специфічність – 78%). Застосування КТ для оцінки медіастінальної лімфаденопатії рекомендується всім пацієнтам НДРЛ. Це пов'язане з тим, що в оперованих пацієнтів зі стадією cT1-2N0 в 10,5–16,3% випадків виявлено ураження медіастінальних лімфатичних вузлів (N2). При цьому в 6,2-25% з них були так звані «стрибучі» (skipping) метастази - у медіастінальних лімфатичних вузлах при інтактних кореневих і внутрілегеневих. Від КТ грудної клітки можна відмовитися тільки в тому випадку, якщо в пацієнта при об'єктивному дослідженні й рентгенографії грудної клітки виявлені віддалені метастази (M1) і не передбачається подальшого хірургічного або променевого лікування. Варто підкреслити, що внаслідок низької специфічності КТ збільшені лімфатичні вузли повинні піддаватися біопсії з метою точного визначення стадії захворювання. В 37% випадків у збільшених вилучені під час операції вузлах (розміром до 4 см) виявляється доброякісна гіперплазія, особливо часто у випадках, коли є параканкротний пневмоніт. КТ може служити в якості «провідника» для вибору

вузлів для трансbronхіальної або трансторакальної пункційної аспірації лімфатичних вузлів.

Визначення віддалених метастазів

Пошук віддалених метастазів вимагає ретельного клінічного обстеження для оцінки стану пацієнта зі знову діагностованим НДРЛ. Такі неспецифічні симптоми, як втрата маси тіла, біль у кістках скелету, недавні зміни в ментальному стані, непритомності, головні болі, анемія, повинні викликати підозри на наявність віддалених метастазів. Доведено, що ретельне обстеження дозволяє виявити віддалені метастази в 50 % таких хворих. Разом з тим, будь-яка патологія, виявлена при КТ або радіонуклідних процедурах, повинна бути ретельно розглянута, оскільки зустрічаються сумнівно-позитивні висновки. У випадку яких би то не було сумнівів варто одержати гістологічне підтвердження, щоб стадія захворювання була точно встановлена, а хворий одержав адекватне лікування.

Метастази в наднирники.

Наднирники є розповсюдженою точкою локалізації метастазів при НДРЛ. Найбільш оптимальним методом діагностики є дослідження наднирників одночасно із КТ грудної клітки, оскільки це вимагає мінімального додаткового часу, шарів КТ і дози опромінення й не вимагає введення контрасту.

Метастази в печінку.

Для визначення метастазів НДРЛ у печінці застосовують КТ або УЗД . Можуть виникнути труднощі при проведенні диференціального діагнозу між доброякісним ураженням, таким як кіста й гемангіома, і метастазами, особливо у випадку виявлення одиночного вузла. У таких випадках використовується контрастно-посилена КТ (неспіральна або спіральна), що вимагає додаткового часу сканування й збільшеної дози опромінення й тому не рекомендується при

негативній клінічній оцінці. Морфологічне підтвердження метастазів одержують за допомогою черезшкірної біопсії або лапароскопії.

Кісткові метастази.

Кісткові метастази також є частим ускладненням НДРЛ і можуть бути виявлені за допомогою радіонуклідного сканування. Показанням до проведення цього дослідження є болі в кістках, патологічні переломи й підвищений рівень лужної фосфатази або сироваткового кальцію. Однак при інтерпретації даних радіонуклідного сканування кістки варто бути обережним, оскільки сумнівнопозитивні показники сканування досить поширені.

Метастази в головний мозок.

Метастази в головний мозок нехарактерні для хворих раком легені, але по мірі прогресування хвороби можливість їхньої появи зростає. Дослідження показали, що при відсутності клінічних проявів метастази в мозок виявляються не більше ніж в 3 % хворих НДРЛ. В зв'язку із цим проведення КТ головного мозку показано тільки при наявності специфічних скарг (наприклад, головних болів, випадків).

Оцінка легеневої функції

Об'єктивна оцінка легеневої функції є важливою для пацієнтів із НДРЛ, яким показане хірургічне або променеве лікування. Принципово важливо визначити пацієнта, що не перенесе резекцію і якому можна запропонувати альтернативні хірургічному втручання методи лікування, мінімізующие втрату легеневої функції.

Спірометрія дає достатню інформацію для визначення, чи зможе хворий раком легені перенести резекцію легеневої тканини. Якщо односекундний обсяг форсованого видиху (FEV_1) становить більше 2,0 л або 60 % від прогнозованої належної величини, то висока ймовірність, що такий пацієнт, з функціональної

точки зору, перенесе пневмонектомію. Можуть бути корисними також додаткові тести:

максимальна вентиляція легенів повинна бути більше 50% від прогнозованої нормальної величини, відношення залишкового обсягу до загальної ємності легенів – менше 50%, дифузійна ємність – більше 60 % від прогнозованої нормальної величини. Газовий аналіз артеріальної крові є іншим важливим і простим показником. Гіпоксемія ($P_{aO_2} < 60$ мм рт. ст.) і гіперкапнія ($P_{aCO_2} > 45$ мм рт.ст.), у випадку неможливості їхньої корекції, є відносним протипоказанням для легеневої резекції (при наявності ателектазу легені необхідно враховувати наслідки внутрілегеневого шунтування крові).

Якщо перераховані показники не підтверджують можливість безпечної резекції легеневої тканини, у ряді випадків може виявитися корисною оцінка легеневої функції за допомогою кількісного радіонуклідного сканування й тестів на навантаження. Перфузійно-легеневе сканування дозволяє визначити відсоток перфузії в легені, що залишиться після операції. На підставі отриманих даних і передопераційної FEV можна розрахувати післяопераційний FEV: якщо цей показник перевищує 40% від прогнозованої нормальної величини, імовірність успішного результату після пневмонектомії досить велика (операційна смертність 0-15 %).

Тести на навантаження можуть дати додаткову корисну інформацію при оцінці операційного ризику. Якщо прогресивний тест на навантаження показує, що максимальне споживання кисню менше 20 мл/кг/хв, то ймовірність післяопераційних ускладнень і летального результату значно зростає.

Передопераційна оцінка недрібноклітинного раку легенів: медіастіноскопія, медіастіномія й торакоскопія

У випадках, коли в результаті КТ грудної клітки в середостінні не виявлено лімфатичних вузлів діаметром більше 1 см, ймовірність

неоперабельного ступеня поширення (N2) невисока. Тому вважається, що виконання перед оперативним лікуванням хворим додаткової медіастіноскопії й передньої медіастіномії недоцільно. Якщо при КТ виявлений лімфатичний вузол розміром більше 1 см, медіастіноскопія показана при збільшенні вузла справа, а передня медіастіномія або торакоскопія - при збільшенні зліва. Медіастіноскопія з біопсією правих паратрахеальних вузлів також показана у випадку, коли збільшені лімфатичні вузли зліва, щоб виключити метастатичне ураження контрлатеральних лімфатичних вузлів (N3).

Шийна медіастіноскопія є в цей час найкращою процедурою для правильної оцінки паратрахеальних лімфатичних вузлів і в більшості випадків - біфуркаційних. Ліві паратрахеальні, супрааортальні вузли й вузли аортопульмонального вікна через дугу аорти звичайно недоступні.

При медіастіноскопії рекомендовано проводити множинну біопсію лімфатичних вузлів.

ЛІКУВАННЯ РАКУ ЛЕГЕНЬ

Лікування хворих недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) представляє одну з найбільш складних проблем у клінічній онкології. Насамперед, це пов'язане з особливостями цієї пухлини:

- **НДРЛ посідає перше місце по захворюваності й смертності серед всіх злоякісних новоутворів;**
- **в 70% випадків НДРЛ виявляється при значному місцево-регіональному поширенні (ШВ стадія) і наявності віддалених метастазів;**
- **НДРЛ малочутливий до існуючих стандартних методів лікування.**

З морфологічної точки зору, НДРЛ являє собою неоднорідну групу, що включає аденокарциному, плоскоклітинний і недиференційований раки (крупноклітинний, змішаноклітинний, бронхоальвеолярний). Вони

поєднуються в одну групу НДРЛ у зв'язку з відсутністю принципової різниці в особливостях перебігу, прогнозі й лікуванні. Прогноз у хворих НДРЛ у значній мірі визначає стадія захворювання, зі збільшенням якої показники 5-річної виживаності істотно знижуються: I стадія – 65%; II стадія – 40%; IIIA стадія – 19%; IIIB стадія – 5%; IV стадія – 2%.

Іншими прогностичними факторами у цієї категорії хворих є вік, загальний стан, супутня патологія. Тому для визначення лікувальної тактики у хворих НДРЛ вирішальними є:

- **розмір первинної пухлини й ступінь її поширення;**
- **вік і загальний стан пацієнта.**

Єдиним радикальним методом лікування НДРЛ залишається *хірургічний*, при цьому ефективним він може бути тільки у хворих з ранніми (початковими) стадіями захворювання. Можливість застосування цього методу обмежена тим, що більшість хворих НДРЛ до моменту встановлення діагнозу вже мають розповсюджений процес. Це зв'язано, у першу чергу, з особливостями природної історії росту пухлини, а також відсутністю ефективних програм раннього виявлення. Таким чином, за даними різних авторів, операбельними є тільки 10 - 30% хворих. Однак навіть у радикально оперованих пацієнтів результати лікування навряд чи можна вважати задовільними. П'ятирічна виживаність у цій групі, незважаючи на постійне вдосконалювання оперативної техніки, коливається в межах 25 - 30%, не маючи помітної тенденції до підвищення протягом останніх років. Причина в тому, що багато пацієнтів до моменту встановлення діагнозу вже мають віддалені мікрометастази, які не виявляються з допомогою існуючих сьогодні діагностичних методів. Тому хірургічне лікування хворих НДРЛ повинне раціонально поєднуватися, а при наявності показань, бути замінено променевим і/або системним медикаментозним лікуванням.

Променева терапія при НДРЛ може носити радикальний (у сумарній дозі опромінення не менше 60 Гр) і паліативний характер. Застосування радикальної

променевої терапії є альтернативою хірургічному лікуванню у хворих НДРЛ I-III стадії, яким операція протипоказана в силу об'єктивних причин (вік, загальний стан, супутня патологія). Роль паліативної променевої терапії зводиться до полегшення клінічних проявів пухлинного росту. Використання променевої терапії як з неoad'ювантною, так і з ад'ювантною цілями є предметом клінічних досліджень. Останній метааналіз 9 рандомізованих досліджень показав, що ад'ювантна променева терапія істотно не впливає на показники як безрецидивної, так і загальної виживаності у хворих НДРЛ I і II стадії.

Доцільність використання *хіміотерапії* в лікуванні НДРЛ донедавна була предметом дискусій. Причина в низькій чутливості пухлинних клітин до цитостатиків, що пояснюється високою експресією гена множинної медикаментозної резистентності. Однак впровадження в клінічну практику препаратів платини (цисплатин, карбоплатин), етопозиду, таксанів, вінкаалкалоїдів, гемцитабіну, іринотекану змінили можливості медикаментозного впливу при лікуванні як місцевопоширених, так і дисемінованих форм НДРЛ. Останнім часом активно вивчаються можливості неoad'ювантною хіміотерапії. Її завданнями є:

- **зменшення розмірів первинної пухлини;**
- **елімінація мікрометастазів;**
- **підвищення резектабельності.**

Основою хіміотерапії при НДРЛ є препарати платини (цисплатин, карбоплатин). На сьогоднішній день стандартною вважається комбінація цисплатини з вінорельбіном або паклітакселу з карбоплатином (остання широко використовується в США). Можливо також проведення як монокіміотерапії (вінорельбін, гемцитабін), так і інших режимів поліхіміотерапії (VC, CAV, CAP і ін.). Таким чином, стандартними методами лікування хворих НДРЛ сьогодні є:

- **хірургічний;**
- **променевий (по радикальних або паліативних програмах);**

- **медикаментозний (неоад'ювантна або паліативна хіміотерапія).**

Вибір лікувальної тактики залежить від стадії захворювання й загального стану пацієнта.

ОКУЛЬТНИЙ НДРЛ (TXN0M0)

Окулярний НДРЛ – це карцинома, доведена тільки наявністю пухлинних клітин у мокротинні або промивних водах бронхів, але не виявляема рентгенологічними методами. Такі пацієнти підлягають динамічному спостереженню (рентгенографія органів грудної клітки, комп'ютерна томографія, бронхоскопія) *до виявлення первинної пухлини*. Надалі тактика лікування визначається у відповідності зі стадією пухлинного процесу.

СТАДІЯ 0 (TISN0M0)

Пацієнти з неінвазивною карциномою легені підлягають хірургічному лікуванню в обсязі сегментектомії або клиноподібної резекції з максимальною економією легеневої тканини. У цієї групи пацієнтів існує підвищений ризик розвитку у подальшому другої пухлини легенів. Тому альтернативним може бути метод ендобронхіальної променевої терапії (ЕБПТ). Гідністю цього методу є його щадящий характер, тому що виключається пошкодження навколишніх нормальних тканин за рахунок безпосереднього підведення іонізуючого опромінення до пухлини.

Основними показаннями до ЕБПТ є ранні форми центральної карциноми легені з довжиною усередині бронха менше 1 см.

Таким чином, при TISN0M0 можливі:

- 1) резекція (сегментектомія або клиноподібна резекція) з максимальним збереженням нормальної легеневої тканини;
- 2) ендобронхіальна променева терапія.

СТАДІЯ ІАВ (T1N0M0, T2N0M0)

Основний метод лікування цієї групи пацієнтів - хірургічний: лобектомія або сегментектомія. Обсяг оперативного втручання визначається з урахуванням віку, загального стану, супутньої патології й функціонального стану легеневої тканини. Ризик летальності безпосередньо після лобектомії у літніх хворих збільшується на 3 - 5%. Літнім пацієнтам у задовільному загальному стані (індекс Карновського більше 70%) зі зниженими показниками функції легенів доцільне виконання сегментектомії. При неможливості виконання оперативного втручання через старечий вік і/або незадовільний загальний стан варто обговорити питання про променеву терапію в сумарній дозі опромінення не менше 60 Гр. Доцільність проведення хіміотерапії при цій стадії є предметом клінічних досліджень.

Таким чином, при T1N0M0 і T2N0M0 залежно від конкретної клінічної ситуації можливе проведення:

- 1) лобектомії або сегментектомії;
- 2) радикальної променевої терапії;
- 3) ендобронхіальної променевої терапії.

СТАДІЯ ІІА, В (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0)

У пацієнтів із цією стадією захворювання основним методом лікування також є хірургічний. Обсяг операції розширюється до пульмонектомії або лобектомії й визначається з урахуванням основних прогностичних ознак (розмір пухлини, вік, загальний стан, супутня патологія, показники функції легенів). Ризик летальності після пульмонектомії у літніх хворих збільшується на 5 - 8%.

Пацієнтам, що не підлягають по тим чи іншим причинам хірургічному лікуванню, проводиться променева терапія по радикальній програмі.

Використання цього методу дозволяє в ряді випадків домогтися задовільного лікувального ефекту. Проведення хіміотерапії в цієї групи пацієнтів також є предметом клінічних досліджень. Тактика лікування T1N1M0, T2N1M0 і T3N0M0 припускає, таким чином, проведення залежно від конкретної клінічної ситуації:

- 1) хірургічного лікування в обсязі лобектомії або пульмонектомії;
- 2) радикальної променевої терапії.

СТАДІЯ ІІА (T1N2M0, T3N1-2M0)

Залежно від клінічної ситуації для лікування хворих НДРЛ ІІА стадії, у першу чергу, використовується хіміотерапія з наступним оперативним або променевим лікуванням. Передопераційна (неoad'ювантна) хіміотерапія з використанням препаратів платини (2 - 4 цикли) в 3 рази збільшує медіану виживаності цих хворих. Причому в 75% пацієнтів з гістологічно доведеними N2 після хіміотерапії вдається виконати радикальну операцію й забезпечити 3-річну виживаність для 27% хворих. Застосування препаратів платини, мітоміцину С, вінорельбіну забезпечує об'єктивний лікувальний ефект (повний і частковий) у 77% хворих, причому повна регресія пухлини при гістологічному дослідженні виявляється у 14% оперованих хворих, а 5-річна виживаність становить 26%. У зв'язку з високою токсичністю хіміотерапії кандидатами для її проведення можуть бути тільки хворі в задовільному загальному стані.

Променева терапія, хоча й не дозволяє домогтися повного регресу пухлини, проте забезпечує порівняно тривалий лікувальний ефект у 5 - 10% хворих після стандартного фракціонування до 60 Гр. Крім того, променева терапія дозволяє досягти паліативного ефекту зі значним зменшенням симптомів захворювання, поліпшуючи тим самим якість життя пацієнтів. Результати променевої терапії можуть бути поліпшені при додатковому проведенні хіміотерапії. Комбінування променевої терапії й хіміотерапії

препаратами платини дозволяє знизити ризик смерті на 10% у порівнянні із хворими, що одержують тільки променеве лікування.

Обсяг хірургічного втручання при IIIA стадії планується з урахуванням загального статусу пацієнта, ступеня поширення процесу й ефективності неоад'ювантної хіміотерапії.

Тактика лікування T1-3N2M0 і T3N0-2M0 може бути представлена в такий спосіб:

- 1) неоад'ювантна хіміотерапія (із включенням препаратів платини);
- 2) променева терапія;
- 3) хірургічне лікування.

СТАДІЯ IIIВ (будь-якеT N3 M0 і T4 будь-якеN M0)

Хірургічне лікування у хворих НДРЛ IIIВ стадії не проводиться, тому що не забезпечує адекватного лікувального ефекту. Лікувальна тактика передбачає проведення хіміотерапії, променевої терапії або комбінації цих двох методів. При виборі того чи іншого методу варто враховувати загальний стан хворого й локалізацію вогнищ ураження. Більшості пацієнтів у задовільному загальному стані (індекс Карновського > 70%) доцільне проведення комбінованої терапії. При цьому перевага віддається хіміотерапії (препаратам платини в комбінації з вінорельбіном або паклітакселом, або етопозидом, або іфосфамідом, або доксорубіцином). При наявності випоту в плевральній порожнині рекомендується внутріплевральне введення цитостатиків (наприклад: цисплатин 150 мг на 100 мл 0,9% ізотонічного розчину NaCl) або склерозуючих препаратів (делагіл).

Хворим с IIIВ стадією в незадовільному загальному стані й неможливістю проведення хіміотерапії лікування обмежується симптоматичною й/або паліативною променевою терапією з метою полегшення симптомів захворювання (кашель, задишка, болі).

Тактика лікування при ІІВ стадії зводиться залежно від клінічної ситуації до:

- 1) паліативної хіміотерапії;
- 2) променевої терапії;
- 3) комбінації хіміотерапії й променевої терапії.

СТАДІЯ ІV (будь-якеТ будь-якеN M1)

Хіміотерапія є основним методом лікування цих хворих. При цьому перевагу варто віддавати поліхіміотерапії, що ефективніше монохіміотерапії. Ефективність різних схем, з погляду частоти лікувальних ефектів, їхньої тривалості й виживаності хворих, однакова. Схеми розрізняються тільки спектром токсичності. Приводимо деякі рекомендовані й найбільш часто використовувані режими хіміотерапії.

1. Монохіміотерапія

Вінорельбін 25 - 30 мг/м² в/в щотижня або

Гемцитабін 1000 мг/м² в/в інфузія в 1,8,15-й дні.

2. Поліхіміотерапія

VC: цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й і 29-й дні,

вінорельбін 30 мг/м² в/в щотижня.

Інтервал 6 тижнів.

TC: цисплатин 80 мг/м² або карбоплатин 300 мг/м² в 1-й день,

паклітаксел 175 мг/м² у вигляді 3-годинної в/в інфузії в 1-й день.

Інтервал 3 - 4 тижні.

PE: цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день,

етопозид 120 мг/м² в/в в 1 - 3-й дні.

Інтервал 3 тижні.

PEC: цисплатин 60 мг/м² в/в в 1-й день,

етопозид 100 мг/м² в/в в 1 - 3-й дні,

циклофосфамід 500 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 3 - 4 тижні.

CAV: циклофосфан 500 мг/м² в/в в 1-й день,

доксорубіцин 50 мг/м² в/в в 1-й день,

вінкрістін 1,4 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 4 - 6 тижнів.

PIM: цисплатин 50 мг/м² в/в в 1-й день

іфосфамід 3 г/м² в/в в 1-й день + месна 400 мг/м² в/в перед

введенням іфосфаміду й через 4 і 8 г після введення іфосфаміду,

мітоміцин С 6 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 4 - 6 тижнів.

CarboVP-16: карбоплатин 300 мг/м² в/в в 1-й день,

етопозид 100 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 4 тижні.

CAP: цисплатин 40 мг/м² в/в в 1-й день,

доксорубіцин 40 мг/м² в/в в 1-й день,

циклофосфамід 400 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 4 тижні.

IP: цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день,

іфосфамід 2 г/м² в/в в 1 - 5-й дні + месна за схемою (див. вище).

Інтервал 4 тижні.

PVP: цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день,

вінбластін 8 мг/м² в/в в 1-й день,

мітоміцин С 10 мг/м² в/в в 1-й день.

Інтервал 4-6 тижнів.

Хворі у задовільному загальному стані з невеликим числом метастазів мають, як правило, кращий лікувальний ефект. У цьому випадку частота об'єктивних показників середньою тривалістю до 40 тижнів досягає 30%. Помилковою рахується точка зору, що у хворих без виражених клінічних

симптомів початок хіміотерапії може бути відкладений до їхньої появи, тому що це негативно позначається на показниках виживаності хворих.

Тактика лікування при IV стадії зводиться в такий спосіб до:

- 1) паліативної хіміотерапії;
- 2) симптоматичної терапії.